



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia  
“Dr. Dacio Crespo”

## **GRADO EN ENFERMERÍA**

Curso académico (2018-19)

**Trabajo Fin de Grado**

# **LA IMPORTANCIA DEL BIOFILM EN LAS HERIDAS CRÓNICAS Y SU TRATAMIENTO**

**Revisión bibliográfica**

Alumno/a: Ana Álvarez Vega

Tutor/a: Noema Estébanez Villar

Palencia - Mayo, 2019

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>3</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>4</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>5</b>
1.1 - Epidemiología.....	5
1.2 - El retraso en la cicatrización de heridas crónicas .....	6
1.3- Introducción al biofilm bacteriano.....	8
1.3.1- <i>Biofilm y la infección de las heridas</i> .....	9
1.3.2- <i>Diagnostico del biofilm</i> .....	10
1.3.3- <i>Tratamiento biofilm bacteriano</i> .....	12
1.4- Justificación.....	16
1.5 - Objetivo.....	17
<b>2. MATERIAL Y MÉTODO</b> .....	<b>18</b>
2.1 - <b>Diseño</b> .....	18
2.2 - <b>Método de búsqueda</b> .....	18
2.2.1 - <i>Pregunta PICO</i> .....	18
2.2.2- <i>Fuentes de información – bases de datos</i> .....	19
2.2.3 - <i>Criterios de inclusión y de exclusión:</i> .....	19
2.2.4 - <i>Síntesis de datos</i> .....	20
<b>3- RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>25</b>
3.1- <b>Repercusión del biofilm en las heridas crónicas</b> .....	25
3.2 - <b>Principales antimicrobianos tras el desbridamiento</b> .....	27
3.2.1 - <i>Plata</i> .....	28
3.2.2 - <i>Polihexametileno biguadina (PHMB)</i> .....	29
3.2.3 - <i>Miel medicinal y variedad de manuka</i> .....	30
3.2.4 - <i>Cardexómero yodado</i> .....	31
3.3- <b>Nuevos agentes anti-biofilm</b> .....	34
3.3.1 - <i>Inhibidores del quórum</i> .....	34
3.3.2 - <i>Lactoferrina</i> .....	35
3.3.3 - <i>Dispersin B</i> .....	36
3.3.4 - <i>Bacteriófagos</i> .....	36
3.3.5 - <i>EDTA</i> .....	37
<b>4- CONCLUSIÓN</b> .....	<b>39</b>

<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>40</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>47</b>

## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

<i>Ilustración 1 - Esquema infección continua heridas.....</i>	<i>10</i>
<i>Figura 1 - Esquema preparación del lecho de la herida .....</i>	<i>8</i>
<i>Figura 2 - Esquema tratamiento del biofilm .....</i>	<i>13</i>
<i>Figura 3- Diagrama de flujo búsqueda bibliográfica .....</i>	<i>23</i>
<i>Figura 4 - Tipología de los estudios.....</i>	<i>24</i>
<i>Tabla 1 - Pregunta PICO .....</i>	<i>18</i>
<i>Tabla 2- DeCS y MeSH utilizados en búsqueda bibliográfica.....</i>	<i>19</i>
<i>Tabla 3 - Búsqueda bibliográfica bases de datos .....</i>	<i>22</i>
<i>Tabla 4 - Principales antimicrobianos.....</i>	<i>33</i>
<i>Tabla 5 - Nuevos agentes anti-biofilm .....</i>	<i>38</i>
<i>Anexo 1 - Algoritmo clínico para la identificación del biofilm .....</i>	<i>47</i>
<i>Anexo 2 - Tipos de desbridamiento y efecto en el biofilm .....</i>	<i>48</i>

## RESUMEN

**Introducción:** El aumento de las heridas crónicas supone un problema de salud de primer orden, requiriendo una intervención inmediata. En el contexto de infección, estas heridas se han relacionado con comunidades estructuradas de microbios que reciben el nombre de biofilm. Finalmente, se ha establecido una relación entre el biofilm y las heridas crónicas, generando un planteamiento de su manejo para potenciar la curación. El principal problema radica en la identificación del biofilm en la herida y la tolerancia significativa a los antibióticos y biocidas.

**Objetivos:** Mostrar la importancia del biofilm en la cicatrización de heridas crónicas, analizando los tratamientos más novedosos.

**Material y métodos:** Se realiza una revisión bibliográfica a partir de las bases de datos PubMed, Cochrane y Dialnetplus además de las asociaciones Gneupp y Wounds International. Para ello se hizo uso de palabras clave y términos DeCS y MeSH combinándolos con operadores booleanos AND y OR, aplicando criterios de inclusión y exclusión y realizando una lectura crítica siguiendo la estrategia VIA (validez, importancia y aplicabilidad de los resultados).

**Resultados y discusión:** Se expone la importancia que presenta el biofilm y su principal manejo en la práctica clínica, con la presentación de los principales antimicrobianos y su papel en las biopelículas. Sin embargo, actualmente no existe un único agente que complete su erradicación sino una combinación de diferentes procedimientos.

**Conclusiones:** El principal objetivo de las investigaciones, es el planteamiento de nuevos antimicrobianos, con la necesidad de un aumento en el número de estudios para mejorar su evidencia científica.

**Palabras clave:** Biofilm, biopelícula, herida crónica, infección, tratamiento, antimicrobiano.

## ABSTRACT

**Introduction:** The increase of chronic wounds is a major health problem, that requires immediate intervention. In the context of infection, these wounds have been linked to structured communities of microbes called biofilm. Finally, a relationship has been established between the biofilm and the chronic wounds, that have carried out the approach of its management to enhance the healing. The main problem lies in the identification of biofilm in the wound and the significant tolerance to antibiotics and biocides.

**Objetives:** Show the importance of biofilm in the healing of chronic wounds, analyzing the most novel treatments.

**Methodology:** This bibliographic review was carried out from the databases PubMed, Cochrane and Dialnetplus as well as the associations Gneupp and Wounds International. In order to carry out the present study, we used key words and terms DeCS and MeSH, combining them with boolean operators AND and OR, applying inclusion and exclusion criteria, with a critical reading following the VIA strategy (Validity, importance and applicability of results)

**Results and discussion:** This review highlights the importance of biofilm and the main management in clinical practice with the presentation of the main antimicrobials and their role in biofilms. However, there is no a single health product or procedure used alone to eradicate or prevent biofilm but a combination of different strategies.

**Conclusions:** New antimicrobials are proposed, presenting in the focus of research, with the need of an increase in the number of investigations to improve their scientific evidence.

**Keywords:** biofilm, bioburden, chronic wound, infection, treatment, antimicrobial

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 - EPIDEMIOLOGÍA

Las heridas crónicas suponen un problema de salud de primer orden a nivel mundial. En el año 2016 se celebró en Logroño el XI Simposio Nacional y IX Congreso Ibero-Latinoamericano sobre úlceras por presión y heridas crónicas. En él se concluyó que un 1% de la población mundial es candidato de desarrollar al menos una herida crónica a lo largo de su vida.<sup>(1)</sup>

En Europa, se estima una prevalencia en torno al 18% en hospitales agudos, siendo más alta la aparición de las úlceras en el norte que en el sur de Europa.<sup>(2)</sup> En España, en el año 1999, en la Comunidad de La Rioja se realizó el primer estudio sobre la epidemiología de este problema de salud. El 4º Estudio Nacional de Prevalencia de las úlceras por presión (UPP) en España, se llevó a cabo en 2013 y se estudiaron las cifras de prevalencia de UPP en los tres niveles asistenciales (hospitales, centros socio-sanitarios y atención primaria). Como resultado se concluyó un incremento de los casos respecto a los años anteriores. En los hospitales, destacó la unidad de cuidados intensivos (UCI) como la unidad con mayor prevalencia y en Centros socio-sanitarios se duplicaron los casos, siendo más alta en los privados. Estos datos se consideraron alarmantes ya que las úlceras, en su mayoría eran de origen nosocomial, generando un problema de salud pública debido a la importancia de su repercusión en el ámbito social y económico-financiero.<sup>(2)(3)</sup>

Las heridas crónicas, a nivel individual, provocan un aumento de la morbimortalidad de los pacientes. La presencia de este tipo de lesiones, empeora el pronóstico de la patología además de influir en la autonomía y su calidad de vida. A consecuencia de este hecho, se incrementa la probabilidad de fallecer, de 2 a 4 veces en personas de edad avanzada y en pacientes de cuidados intensivos.<sup>(3)</sup>

En Estados Unidos se realizó un estudio retrospectivo para evaluar el impacto en la población. Se obtuvo una tasa de mortalidad de 9.1% en pacientes con úlceras respecto al 1.8% que representaban los pacientes que no tenían este tipo de lesión.<sup>(4)</sup>

Además, hay que tener en cuenta que debido a la baja tasa de curación que presentan, el impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familias se ve muy afectada siendo el dolor uno de los síntomas más complejos y que más se asocia a las heridas crónicas. Del mismo modo están asociadas con la ansiedad, angustia, depresión, aislamiento social y pérdida de la autonomía.<sup>(5)</sup>

Las secuelas de las heridas crónicas no sólo son a nivel individual, sino también afectan a nuestra sociedad y al sistema sanitario. Esto representa un elevado coste para su atención, problemas de salud pública por los gérmenes multirresistentes y repercusiones a nivel legal a profesionales e instituciones. En cuanto al ámbito económico-financiero, las heridas crónicas representan un gasto importante que se traduce en recursos humanos, material de cura, espacios asistenciales, intervenciones y rehabilitación entre otras.<sup>(3)</sup> En este contexto, Soldevilla et al. realizaron un estudio en 2007 sobre las repercusiones económicas que suponían el tratamiento de úlceras por presión en España. Analizaron los costes por niveles asistenciales y se computó entre 461 y 602 millones de euros anuales, dependiendo del tipo de apósito utilizado. La atención socio-sanitaria fue el nivel con el coste total más elevado representando un 51% del total.<sup>(6)</sup>

Debido a la gran repercusión que representan en la sociedad, durante los últimos años se han realizado numerosas investigaciones sobre la infección de las heridas crónicas con el fin de solventar este problema sanitario.

## **1.2 - EL RETRASO EN LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS CRÓNICAS**

La definición de herida crónica se basa principalmente en un retraso en el proceso de epitelización del tejido.<sup>(2-3)(5)</sup> El tiempo estimado para considerarse crónica varía pero actualmente, existe consenso para considerarlo si no se alcanza curación completa en seis semanas o no se obtienen resultados tras un cambio de tratamiento.<sup>(7)</sup> Hay que tener en cuenta, que todas las heridas son candidatas a convertirse en crónicas si no se llevan a cabo los cuidados necesarios.<sup>(5)</sup> La Wound Healing Society (WHS) clasifica las heridas crónicas en cuatro clases: úlceras por presión, úlceras diabéticas, úlceras venosas y úlceras por insuficiencia arterial.<sup>(8)</sup>

Es importante valorar, especialmente en estas heridas, los factores intrínsecos y extrínsecos que engloban al paciente ya que reúnen una serie de características de especial relevancia a la hora de planificar un tratamiento. <sup>(9)</sup> De esta manera, el retraso en la cicatrización está caracterizado principalmente por un componente endógeno principal o de alguna enfermedad base, que este influyendo negativamente en el proceso de reparación. Algunos de los factores de las heridas que también contribuyen a su cronicidad son: la ubicación anatómica como zona potencial de infección, profundidad, grado de cronicidad o duración y extensión del área. <sup>(7)(9)(10)</sup>

Estas lesiones no siguen un proceso molecular y celular normal en la cicatrización (fase hemostática e inflamación, fase proliferación y fase de maduración). Se pueden quedar estancadas en cualquiera de sus fases sin seguir una evolución lineal y esto da lugar a un retraso en su curso. <sup>(5)(7)(10)</sup> Para que el proceso de cicatrización se acelere hay que adaptarse a las necesidades de la herida, por ello se debe realizar un estudio de la lesión. Fue a finales del siglo XX cuando el investigador Vicent Falanga introdujo el término de preparación del lecho de la herida (PLH). Lo definió como *“el abordaje de una herida para acelerar la cicatrización endógena o para facilitar la efectividad de otras medidas terapéuticas”*. A través de numerosos estudios este concepto ha adquirido una gran importancia a la hora de tratar con heridas crónicas y por ello se ha formalizado su valoración en todas las fases de cicatrización de la lesión y a la hora de realizar la cura. <sup>(11)</sup>

Como método de preparación del lecho de la herida, Vicent Falanga introduce el concepto TIME, que actualmente se considera la herramienta más utilizada y conocida para la valoración. Estas siglas quedan definidas en 2004 por la asociación europea de manejo de heridas (European Wound Management Association - EWMA). TIME determina la preparación del lecho de la herida bajo un esquema dinámico, coherente y continuo, desarrollado en cuatro etapas basadas en las siglas: T (tissue – tejido), I (infection – infección), M (moisture – exudado) y E (edge – bordes). El manejo de estos elementos permite progresar en el proceso de cicatrización de manera óptima. Es utilizada como herramienta de apoyo en la atención de heridas crónicas que se debe emplear bajo un enfoque particular en cada paciente. <sup>(7) (10) (12)</sup>



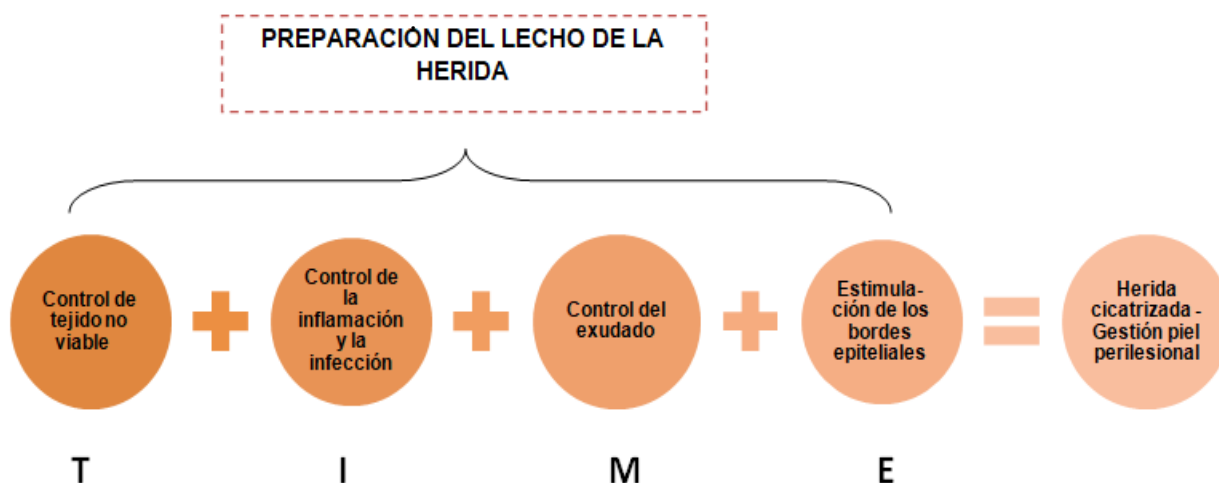


Figura 1 - Esquema preparación del lecho de la herida - Fuente: Elaboración propia

### 1.3- INTRODUCCIÓN AL BIOFILM BACTERIANO

Las bacterias existen en la naturaleza bajo dos fenotipos diferentes: las bacterias planctónicas que se encuentran independientes, flotando libremente y que son de crecimiento rápido, y las bacterias sésiles, de crecimiento lento y organizado en colonias de microorganismos que dan lugar a la formación de los biofilm. Estas comunidades representan el 99.9% de las bacterias del medio ambiente y a veces hongos y están caracterizados por su diversidad genética y fenotipo variante.<sup>(10)(13)</sup> El biofilm existe en numerosos instrumentos inertes como catéteres urinarios, implantes ortopédicos y mamarios, lentes de contacto, dispositivos intrauterinos, suturas, tubos endotraqueales...<sup>(5)(7)(10)</sup>

Su papel sobre múltiples enfermedades caracterizadas por infecciones bacterianas crónicas es muy importante, por ello a largo de los años se ha estudiado en profundidad para intervenir en la curación precoz. El biofilm bacteriano o biopelículas que aparecen en las heridas, son comunidades estructuradas de microbios, en su mayoría por bacterias, con diversidad genética y fenotipo variable, adheridas a la superficie del lecho de la lesión, que suponen un obstáculo en la erradicación de la infección. Su característica más significativa es el retraso en la cicatrización de heridas crónicas por su tolerancia a los antimicrobianos.<sup>(5)(7)(9)(10)</sup> Se estima que más del 80% de las heridas crónicas contienen la presencia de biofilm.<sup>(7)</sup>

Las bacterias se albergan en el interior de una sustancia polimérica extracelular (SPE) producida por ellas mismas, que tiene como función principal ejercer un papel protector para los microorganismos heterogéneos. Esta capa representa entre el 80-90% del biofilm correspondiendo un 10-20% de su composición restante a las bacterias.<sup>(5)</sup> La SPE está constituida principalmente por proteínas, DNA extracelular y polisacáridos sin embargo, esta composición varía según los microorganismos que se encuentren presentes. Según avanza su desarrollo va a ir adquiriendo tolerancia significativa a los agentes antimicrobianos y defensas del hospedador que provocará una dificultad en cuanto a su tratamiento.<sup>(5)(7)(9)(10)(14)</sup>

### 1.3.1- BIOFILM Y LA INFECCIÓN DE LAS HERIDAS

Durante el estudio del lecho de la herida se ha de realizar un control de la infección y la inflamación. Las infecciones de las heridas se producen cuando la proliferación de los microorganismos se desarrolla a un nivel que supone una amenaza para el huésped y como consecuencia produce una respuesta local y/o sistémica.<sup>(9)</sup>

En 2016, el Instituto Internacional de Infección de Heridas (IWII) revisó el proceso continuo de infección de la herida mediante una revisión de la literatura y el uso de la técnica Delphi. Concluyeron el concepto de infección continúa para describir un proceso en el que todas las fases, desde la contaminación a la infección sistémica de la herida, son producto de un aumento gradual en el número y virulencia de los microorganismos. Los elementos perceptibles de cada etapa no se diferencian entre ellos pero a su vez los extremos de su evolución dan resultados muy diferentes. Así pues, en la fase de infección local, relacionaron la presencia de biofilm con las heridas crónicas que tienen suficiente virulencia bacteriana para provocar respuesta inflamatoria e inmune en el huésped.<sup>(5)(9)(15)</sup>

Actualmente se sabe que existe un gran nexo entre la presencia de biofilm y las heridas crónicas. Esta relación es debido a múltiples factores relacionados con el huésped como la hipoxia tisular, manifestado en forma de isquemia y necrosis, ciertas enfermedades como la diabetes, mal estado nutritivo y sistema inmunitario dañado.<sup>(5)(9)</sup>

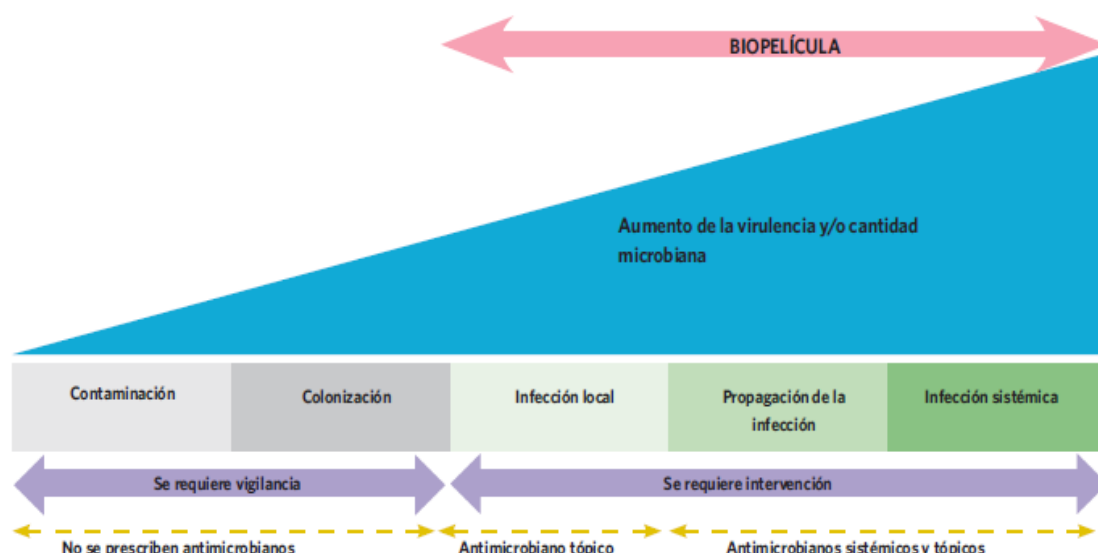


Ilustración 1 - Esquema infección continua heridas - Fuente: IWII <sup>(9)</sup>

En 2008 James et al, realizaron un estudio retrospectivo donde obtuvieron un 60% de presencia de biofilm en heridas crónicas frente a un 6% presente en heridas agudas.<sup>(16)</sup> Estas comunidades bacterianas se comportan como un precursor de las infecciones por la presencia de diferentes especies microbianas, siendo el responsable en un 65% de los casos.<sup>(13)</sup> Los microorganismos que más se han hallado en la colonización de heridas crónicas son bacterias y destacan las especies *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, como las principales formadoras de biopelículas.<sup>(10)</sup>

El papel del biofilm en las heridas se caracteriza por retrasar su curación debido a la estimulación de una respuesta inflamatoria crónica ineficaz. Esto hecho provocará un aumento de la permeabilidad vascular y del exudado, lo que proporcionará una fuente de nutrición que contribuirá al desarrollo del biofilm.<sup>(17)</sup> Este estado de inflamación continua se caracteriza por unos niveles elevados de proteasas y especies reactivas de oxígeno (ROS) que dañan las proteínas y moléculas indispensables de la cicatrización.<sup>(10)</sup>

### 1.3.2- DIAGNÓSTICO DEL BIOFILM

El diagnóstico precoz del biofilm resulta fundamental para evitar complicaciones futuras ya que a medida que se van formando y adquiriendo madurez se tornan más tolerantes a los antibióticos y biocidas que durante su proceso de formación.<sup>(18)</sup>

Además, se requiere cierta celeridad en la valoración ya que las primeras fases de formación del biofilm se producen en horas.<sup>(19)</sup>

Sin embargo, su identificación resulta un problema a nivel clínico ya que no existen medios visuales concluyentes por no poseer distinciones macroscópicas. Las pruebas estándar de microbiología clínica están optimizadas para el cultivo de bacterias planctónicas y no resultan eficaces en la detección de biopelículas. El biofilm se identifica gracias a técnicas especializadas con potentes microscopios en el laboratorio o a través de combinación de técnicas moleculares de secuenciación del ADN, pero desde el entorno típico no resulta práctico. Los métodos de muestreo pueden resultar alterados ya que no se puede aislar las bacterias que se encuentren en tejidos más profundos. En cuanto a las biopsias tisulares no resultan eficaces por la heterogénea composición de la biopelículas.<sup>(9)(10)(18)</sup>

Por tanto la técnica más útil para considerar la existencia del biofilm a nivel práctico es la experiencia clínica subjetiva basada en la detección de indicadores potenciales a nivel macroscópico.<sup>(19)</sup> A pesar de dichos signos es recomendable basarse en la idea de la presencia de biofilm en todas las heridas crónicas. Cualquier lesión crónica que no haya respondido de manera esperada al tratamiento estándar o permanezca en estado inflamatorio persistente durante la infección es candidata a presentar biofilm. Según IWII, se establecen los siguientes criterios indicativos de presencia de biopelículas:<sup>(9)</sup>

- Bajo nivel de inflamación crónica.
- Bajo nivel de eritema.
- Tejido de granulación escaso o friable.
- Aumento de exudado y/o humedad.
- Fracaso del tratamiento con los antibióticos y apropiados.
- Retraso en la curación de la herida a pesar de un óptimo manejo y soporte sanitario.
- Signos secundarios de infección (dolor, olor, fiebre, enrojecimiento...) <sup>(20)</sup>

De la incertidumbre y falta de orientación surge un algoritmo clínico para la identificación del biofilm en las heridas creado por Metcalf, Bowler y Hurlow (2014) basándose en unos indicadores visuales e indicadores indirectos. Este algoritmo plantea una serie de preguntas basadas en la aparición de sustancias en la herida y

su respuesta ante tratamientos. Su forma de empleo no queda restringida a un orden estricto sino que depende la apariencia de la herida. Se trata de una herramienta de apoyo a nivel práctico para los profesionales sanitarios a la hora de establecer un protocolo de actuación ante la infección de una herida crónica.<sup>(21)</sup>

## ⇒ ANEXO I: ALGORITMO CLÍNICO PARA LA IDENTIFICACIÓN DEL BIOFILM

### 1.3.3- TRATAMIENTO BIOFILM BACTERIANO

Los biofilms representan un reto actual en el tratamiento tradicional de las heridas crónicas y su proceso de cicatrización. La coexistencia de varios factores tales como la compleja naturaleza del biofilm, la tolerancia a los tratamientos antimicrobianos, el bloqueo del lecho de la herida, las patologías del paciente o su difícil diagnóstico comprometen en gran medida a la erradicación. Un planteamiento holístico resultará esencial para diagnosticar y tratar las biopelículas, ya que depende de factores endógenos y exógenos. Además, este proceso requiere un enfoque de equipo multidisciplinario, que optimice los resultados en el desarrollo del tratamiento. El avance de nuevas estrategias, será necesario para impedir la formación del biofilm y ponerlas en práctica de manera simultánea para evitar su reaparición.<sup>(9)(10)</sup>

Las heridas se consideran potencialmente curativas si existe presencia de tejido de granulación óptimo, bordes epiteliales viables y se muestre visiblemente limpia. Además, un correcto manejo de la humedad contribuirá a dificultar el desarrollo del biofilm. Por ello el objetivo principal para una gestión adecuada de la infección es la preparación del lecho de la herida mediante herramientas de actuación tales como el método TIME.<sup>(22)</sup> Para la gestión del biofilm, se apuesta por las estrategias de combinación que tienen dos objetivos a conseguir: la reducción de carga del biofilm, a través de una limpieza activa y vigorosa de la herida y acompañado de un desbridamiento apropiado a sus características, y prevenir la reconstitución del mismo disminuyendo la carga microbiana que permanezca en la herida.<sup>(9) (10) (18)</sup>

Estas estrategias están basadas en el ciclo de formación del agregado de microorganismos. Cada una de sus fases presenta características distintas que comprometen al tratamiento indicado. A su inicio los microbios se encuentran aislados y se considera una fase débil y reversible. A medida que avanza su formación, se van a ir adhiriendo unos a otras formando microcolonias, que conllevan un incremento de resistencia debido a la secreción de la matriz circundante (SPE) hasta volverse irreversible. Las defensas del huésped se vuelven insuficientes, el biofilm maduro comenzará a diseminarse y las medidas tradicionales de curación de heridas no tendrán validez.<sup>(7)(9)</sup> Este proceso de resistencia es debido a una comunicación bacteriana llamada percepción del quórum (*quorum sensing*); Este mecanismo, a través de la liberación de moléculas de señalización, regulan las expresiones genéticas y el comportamiento de las bacterias, permitiendo el desarrollo de las fases de maduración, diferenciación celular y desarrollo de la estructura.<sup>(9)(14)(23)</sup>

Según el documento de posición sobre el tratamiento del biofilm de la Asociación Wounds International se han recogido unos principios básicos para su manejo. Entre los diferentes métodos destaca el desbridamiento, el uso de apósitos de barrera y la aplicación de antimicrobianos tópicos.<sup>(10)</sup> El desbridamiento se considera el pilar principal para el tratamiento efectivo del biofilm en las heridas crónicas por su capacidad de eliminar el tejido necrótico y exudado que incapacita la curación.

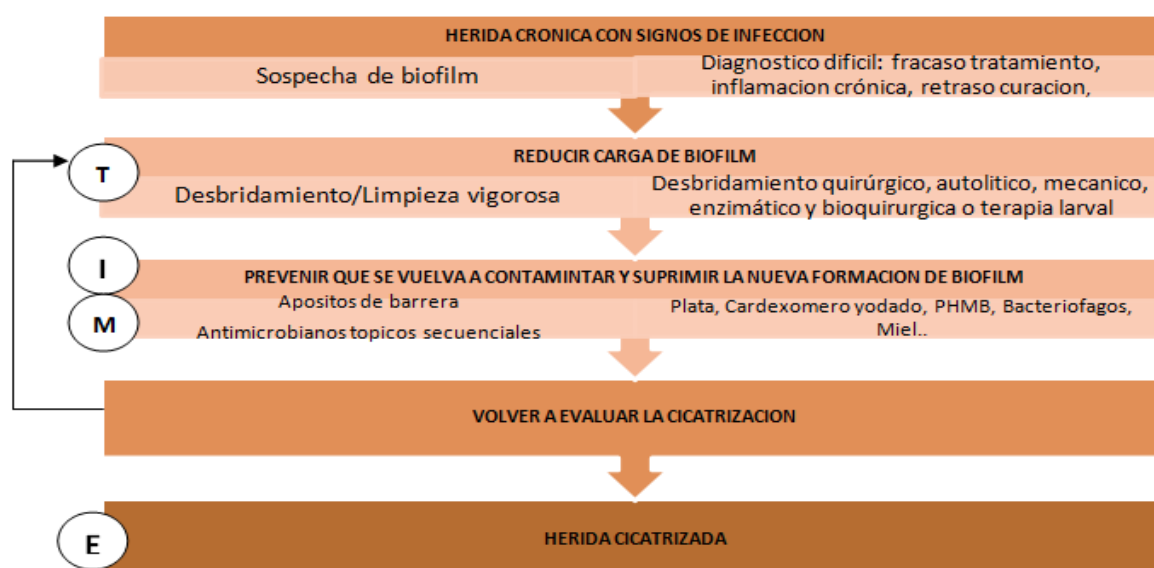


Figura 2 - Esquema tratamiento del biofilm - Fuente: Elaboración propia

Sin embargo, su efectividad depende de la combinación con tratamientos tópicos antimicrobianos para reducir la inflamación e infección durante las horas posteriores al desbridamiento debido a que según los datos *in vitro*, existe una ventana de 24 horas tras el desbridamiento donde la respuesta es más efectiva.<sup>(7)(18)</sup> Para que sea un proceso eficaz es necesario no realizarlo de manera aislada ya que no se lograría la esterilización completa al presentar bacterias en tejidos profundos.<sup>(7)(10)(24)</sup>.

Existen gran variedad de desbridamientos: quirúrgico, conservador, autolítico, mecánico, enzimático y bioquirúrgica o terapia larval entre los más usados. La variedad de modalidades hace que su elección deba realizarse de manera adecuada a la eficacia así como el alcance de resultados a nivel práctico.<sup>(7)(9-10)(20)(25)</sup> Las consideraciones a la hora de elegir el tipo dependen en parte del personal que vaya a realizarlo así como los recursos necesarios para llevarlo a cabo.<sup>(26)</sup> El desbridamiento quirúrgico y conservador realizado a través de técnicas estériles, son los métodos más utilizados a la hora de tratar de eliminar el tejido necrótico por su rapidez y eficacia.<sup>(13)</sup> Hay que tener en cuenta que para realizar este tipo de desbridamiento se requiere un nivel avanzado de práctica y unos recursos para manejar posibles complicaciones como el sangrado.<sup>(26)</sup> Por ello en algunas ocasiones se considera más seguro elegir otros métodos como el desbridamiento enzimático con el uso de surfactantes que son capaces de limpiar y eliminar el biofilm. Estos compuestos son agentes tensioactivos que contribuyen a disminuir la tensión superficial evitando que los microbios se adhieran a la superficie de la herida y eliminando las biopelículas antiguas. Además los surfactantes en forma de gel tienen gran eficacia si se usan en sinergia con antimicrobianos, ya que aumentan el poder de adhesión permitiendo un suministro sostenido del tratamiento.<sup>(13)</sup>

## ⇒ ANEXO II: TIPOS DE DESBRIDAMIENTO Y EFECTO EN EL BIOFILM

En cuanto a la elección del apósito, existe gran controversia por el continuo desarrollo de productos y por los costes directos e indirectos que suponen. La mala evolución que presentan las heridas crónicas debido al biofilm, es un factor que incrementa en gran medida los costes. Sin embargo solo un 15-20% de los costes provienen de la atención directa a las personas, siendo los gastos más importantes los indirectos, como los costes derivados de los tiempos de enfermería. Por ello, es

importante realizar la elección del apósito desde la racionalización con un modelo teórico basado en la mejor evidencia disponible.<sup>(27)</sup>

El principal problema de los biofilms es su alta capacidad de resistencia ante agentes antimicrobianos. Ese hecho ocurre a través de varios mecanismos que incluyen protección física de los agentes, reacción de los mismos con la matriz extracelular y la baja actividad metabólica de las células en el interior del biofilm. Asimismo, existe un gran porcentaje de bacterias presentes en los biofilms con una actividad metabólica latente.<sup>(10) (28)</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS), plantea trabajar frente a la resistencia a los antimicrobianos. En la 68ª Asamblea Mundial de la Salud, celebrada en Ginebra en Mayo de 2015, se aprobó el inicio de un plan de acción para paliar este problema de salud. En este criterio entran las heridas crónicas y su tratamiento. Se necesita reducir la incidencia de las mismas, garantizando un uso adecuado de los medicamentos para que resulten eficaces y seguros. La utilización de forma óptima de antimicrobianos en las heridas, supone la presencia de un programa de educación a pacientes, familia, cuidadores y profesionales de la salud, donde la estrategia terapéutica utilizada facilite la eficacia de la cicatrización.<sup>(29)</sup>

Los experimentos *in vitro* suponen una herramienta fundamental en cuanto a la gestión terapéutica de los biofilms. Se trata de un método rápido que proporciona una medición inicial en cuanto a la efectividad de los tratamientos. Cualquier procedimiento *in vitro* debe ajustarse a unas condiciones que se asemejen a las clínicas y de esta manera obtener un análisis válido *in vivo*. Sin embargo, estas evaluaciones presentan dificultad para reproducir el ambiente de las heridas crónicas y puede llevar a obtener falsos negativos si se realizan los experimentos con biofilms inmaduros.<sup>(18)</sup>



## 1.4- JUSTIFICACIÓN

Las heridas crónicas son un problema de salud pública de gran extensión que sigue incrementándose con el mayor envejecimiento de la población, enfermedades crónicas y resistencia a antimicrobianos. Su impacto en nuestra sociedad supone una actualización constante en su tratamiento y durante los últimos años el biofilm bacteriano ha pasado a tener un papel relevante en el abordaje de este tipo de heridas. Por ello se pretende clarificar su interés en el proceso de cicatrización y el manejo adecuado en la práctica clínica.

Los profesionales sanitarios formamos una comunidad con alta responsabilidad en el aumento de la calidad de vida y disminución de la morbimortalidad. Ante este objetivo se plantean nuevos modelos organizativos que pretenden incidir en el ámbito social, económico, ético y legal para que los planes de cuidados sean lo más eficaces y eficientes posible. La enfermería está muy ligada al proceso de curación de este tipo de heridas en el día a día y por ello se debe incidir en un uso adecuado de los apósitos y técnicas de desbridamiento.

El biofilm bacteriano ha sido un punto de interés que se desarrolló sobre todo, en el campo de la odontología y que actualmente se pretende abordar en las heridas. Su trascendencia radica en la alta tasa de prevalencia que presenta sobre las heridas crónicas y su dificultad de erradicación. Por ello con esta revisión se pretende determinar la importancia del biofilm en este tipo de lesiones y su adecuado manejo.

## 1.5 - OBJETIVO

Para la realización de la revisión bibliográfica, se establece como objetivo general resaltar la importancia del biofilm en las heridas crónicas. Además, se fijan dos objetivos específicos que pretenden analizar el manejo del biofilm en la práctica clínica.

**OBJETIVO GENERAL:** Mostrar la importancia del biofilm en la cicatrización de las heridas crónicas.

**OBJETIVO ESPECÍFICO:**

- Identificar los principales métodos terapéuticos para el manejo de los biofilm bacteriano en heridas crónicas.
- Analizar los tratamientos más novedosos del biofilm bacteriano en heridas crónicas.

## 2. MATERIAL Y MÉTODO

### 2.1 - DISEÑO

La metodología utilizada es una revisión bibliografía a partir de bases de datos en ciencias de la salud, bibliotecas electrónicas y asociaciones de relevancia de las que se recopilaron toda la literatura científica que cumpliesen ciertos criterios de selección.

### 2.2 - MÉTODO DE BÚSQUEDA

#### 2.2.1 -PREGUNTA PICO

Para alcanzar los objetivos propuestos se realizó una revisión bibliográfica de literatura científica apoyada de una pregunta estructurada con el fin de facilitar la recopilación de información. Está formulado bajo la estructura PICO (Paciente, Intervención, Comparación y Resultado) que permite delimitar la búsqueda bibliográfica.

**En pacientes con heridas crónicas infectadas, el tratamiento del biofilm, ¿mejora el proceso de cicatrización?**

<b>P</b>	Población de pacientes	Personas con heridas crónicas infectadas
<b>I</b>	Intervención	Cuidados de enfermería teniendo en cuenta el biofilm
<b>C</b>	Comparación	Cuidados de enfermería sin tener en cuenta el biofilm
<b>O</b>	Resultado / Objetivo	Mejorar el proceso de cicatrización

*Tabla 1 - Pregunta PICO - Elaboración propia*

## 2.2.2- FUENTES DE INFORMACIÓN – BASES DE DATOS

Con esta herramienta de búsqueda se identificaron las palabras clave: Infección, herida crónica, cicatrización, tratamiento.

La búsqueda se realizó en bases de datos Pubmed, DialnetPlus y Cochrane. Además se hizo uso de asociaciones de prestigio nacional e internacional:

- Grupo nacional para el estudio y asesoramiento en úlceras por presión y heridas crónicas (GNEAUPP).
- Grupo Wounds International, basado en el manejo de las heridas con alcance global.

Los descriptores que se emplearon fueron los tesauros DeCS y MeSH combinando los términos con el operador booleano “AND”:

DeCS	MeSH
<b>Biopelícula</b>	Biofilm/Bioburden
<b>Infección de heridas</b>	Wound infection
<b>Antibacterianos</b>	Anti-bacterial agents
<b>Cuidado de la herida</b>	Wound care
<b>Enfermedad crónica</b>	Chronic disease
<b>Cicatrización de la herida</b>	Wound healing
<b>Agentes anti infecciosos locales</b>	Anti-Infective Agents, Local
<b>Infecciones bacterianas</b>	Bacterial infections

*Tabla 2- DeCS y MeSH utilizados en búsqueda bibliográfica - Fuente: Elaboración propia*

## 2.2.3 - CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN:

Previo a la búsqueda se establecieron unos criterios de inclusión y exclusión con la finalidad de definir correctamente la extensión del estudio bibliográfico. En esta revisión se ha incluido literatura científica con los siguientes criterios:

- Publicaciones en inglés y en español.
- Publicaciones con fecha de publicación no superior a 10 años.
- Publicaciones en seres humanos y experimentos in vitro.
- Publicaciones que hagan referencia a los biofilm en heridas crónicas, sus perspectivas más actuales y sus estrategias terapéuticas.

Los criterios de exclusión fueron:

- Artículos referidos al biofilm no asociados a su presencia en una herida crónica como biofilm dental, heridas quirúrgicas o asociadas al control del biofilm en dispositivos tales como catéteres endovenosos, dispositivos cardiovasculares o tubos endotraqueales.

#### **2.2.4 -SÍNTESIS DE DATOS**

La búsqueda bibliográfica tuvo lugar desde Enero de 2019 hasta Mayo de 2019. Para el desarrollo de revisión, se utilizaron los descriptores en las bases de datos combinándolos entre sí, obteniendo una búsqueda acorde a los filtros utilizados. Además de los términos mencionados, se hizo uso de la palabra natural herida crónica o “chronic wound”.

En la base de datos Dialnet-Plus Se realizó una búsqueda bibliográfica combinando los términos “biofilm” y “chronic wound” con restricción de fecha desde 2010 a 2019, obteniendo 7 artículos y seleccionando 2 documentos.

En la base de datos Cochrane se buscó los términos “biofilm” y “chronic wound” utilizando el operador booleano AND, poniendo el filtro de restricción de año entre 2010 y 2019 y Grupo Cochrane: Wounds. Se encuentran 7 artículos, seleccionándose 1 documento.

En la base de datos Pubmed se realizaron varias búsquedas bibliográficas combinando los términos “biofilm”, “wound healing”, “chronic disease”, “wound infection” y “antibacterial agents” y “anti-infective agents, Local” y “bacterial infections”; se descartaron algunos artículos obtenidos por corresponderse con los obtenidos en las bases anteriores y duplicados entre las diferentes estrategias de búsqueda. Finalmente se seleccionaron 18 artículos.

Las estrategias de búsqueda en Pubmed fueron las siguientes:

1. (((("Wound Infection"[Mesh]) AND "Biofilms"[Mesh]) AND "Chronic Disease"[Mesh]) + Filtro: Tipo de artículo: revisión; Año de publicación: 10 años; Especie: Humanos; Idioma: Inglés y Español. = total de 14 artículos con selección de 3.
2. ((( "Biofilms/drug effects"[Mesh] OR "Biofilms/growth and development"[Mesh] )) AND "Wound Healing"[Mesh]) AND "Anti-Bacterial Agents"[Mesh] + Filtro: Tipo de artículo: ensayo clínico y revisión; Año de publicación: 10 años; Especie: Humanos; Idioma: Inglés y Español. = 15 artículos. Se seleccionan 3.
3. (((("Biofilms"[Mesh]) AND "Chronic Disease"[Mesh]) AND "Wound Healing"[Mesh]) + Filtro: Tipo de artículo: revisión; Año de publicación: 10 años; Especie: Humanos; Idioma: Inglés y Español. = total 13 artículos. Se seleccionan 2.
4. ("Wound Infection/prevention and control"[Mesh]) AND "Biofilms/drug effects"[Mesh] + Filtro: Año de publicación: 10 años; Idioma: Inglés y Español;= 19 artículos. Se selecciona 1.
5. ("Biofilms"[Mesh]) AND ("Wound Infection/drug therapy"[Mesh] OR "Wound Infection/microbiology"[Mesh])) + Filtro: Tipo de artículo: ensayo clínico y revisión; Texto disponible completo; Año de publicación: 10 años; Especie: Humanos; Idioma: Inglés y Español. =10 artículos. Se selecciona 1.
6. (("Biofilms/drug effects"[Mesh]) AND ( "Wound Infection/drug therapy"[Mesh] OR "Wound Infection/microbiology"[Mesh] )) AND "Anti-Infective Agents, Local/therapeutic use"[Mesh] + Filtro: Año de publicación: 10 años; Idioma: Inglés y Español. = 8 artículos. Se seleccionan 2.
7. (((("Wound Healing"[Mesh]) AND ("Wound Infection/drug therapy"[Mesh] OR "Wound Infection/prevention and control"[Mesh])) AND "Anti-Infective Agents, Local/therapeutic use"[Mesh] Filtro: Tipo de artículo: revisión; Disponibilidad del texto: texto completo gratis; Año de publicación: 10 años; Especie: Humanos; Idioma: Inglés y Español = 5 artículos. Se selecciona 1 documento.

8. (("Biofilms"[Mesh]) AND ( "Anti-Bacterial Agents/administration and dosage"[Mesh] OR "Anti-Bacterial Agents/drug therapy"[Mesh] )) AND "Wound Healing"[Mesh] + Filtro: Año de publicación: 10 años; Especie: Humanos; Idioma: Inglés = 12 documentos. Se seleccionan 2.
9. (((("Biofilms/drug effects"[Mesh]) AND "Chronic Disease"[Mesh]) AND "Bacterial Infections/drug therapy"[Mesh]) Filtro: Tipo de artículo: revisión; Año de publicación: 10 años; Especie: Humanos; Idioma: Inglés y Español = 10 artículos. Se seleccionan 1.
10. (("Anti-Bacterial Agents/therapeutic use"[Mesh]) AND "Wound Healing/drug effects"[Mesh]) AND ("Wound Infection/pathology"[Mesh] OR "Wound Infection/therapy"[Mesh] ) Filtro: Tipo de artículo: revisión; Año de publicación: 10 años; Especie: Humanos; Idioma: Inglés y Español = 15 artículos. Se seleccionan 2.

Base de datos	Total de registros	Nº de artículos duplicados	Nº artículos desestimados por criterios	Nº de artículos desestimados por contenido	Total de documentos seleccionados
<b>DIALNET</b>	7	-	3	2	2
<b>COCHRANE</b>	7	1	4	1	1
<b>PUBMED</b>	121	22	55	26	18
<b>TOTAL</b>	<b>135</b>	<b>23</b>	<b>62</b>	<b>29</b>	<b>21</b>

*Tabla 3 - Búsqueda bibliográfica bases de datos - Fuente: Elaboración propia*

En el grupo Wounds International se realizaron búsquedas con las palabras: “biofilm”, “bioburden” y “dressings” seleccionando un total de 10 documentos.

En el grupo GNEUPP se buscó la palabra “biofilm” seleccionando 1 documento.

Además de los anteriores artículos se utilizó una búsqueda inversa añadiendo 6 artículos.

Para evaluar la calidad de los artículos se realiza una lectura crítica de los mismos, buscando la mejor evidencia posible. Para ello se realiza un análisis de su validez, resultado y relevancia de los resultados (estrategia VIA).

Finalmente se realizó la revisión bibliográfica con un total de 38 documentos. (Pubmed (18), Cochrane (1), Dialnetplus (2), Wounds International (10), Gneupp (1) y búsqueda referencial (6)). Para la obtención de ciertos artículos se utilizó el acceso a revistas electrónicas facilitado por la Biblioteca de la Universidad de Valladolid, dando acceso a Wiley Online Library.

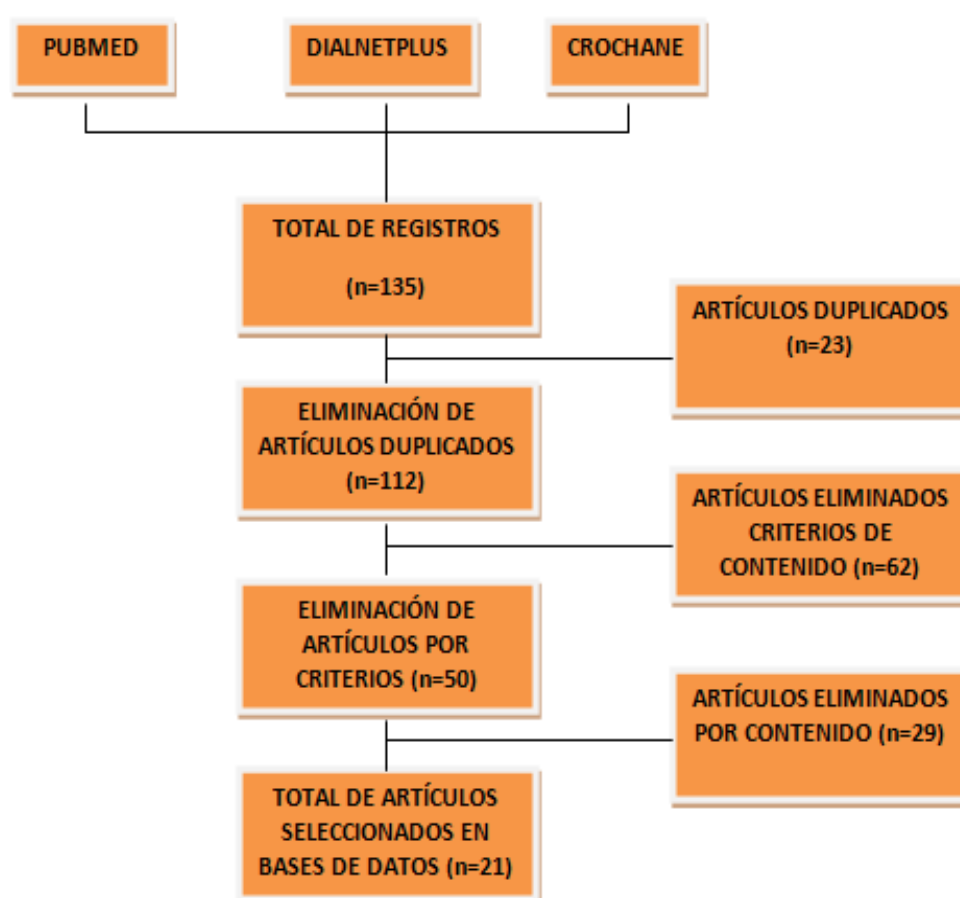


Figura 3- Diagrama de flujo búsqueda bibliográfica- Fuente: Elaboración propia



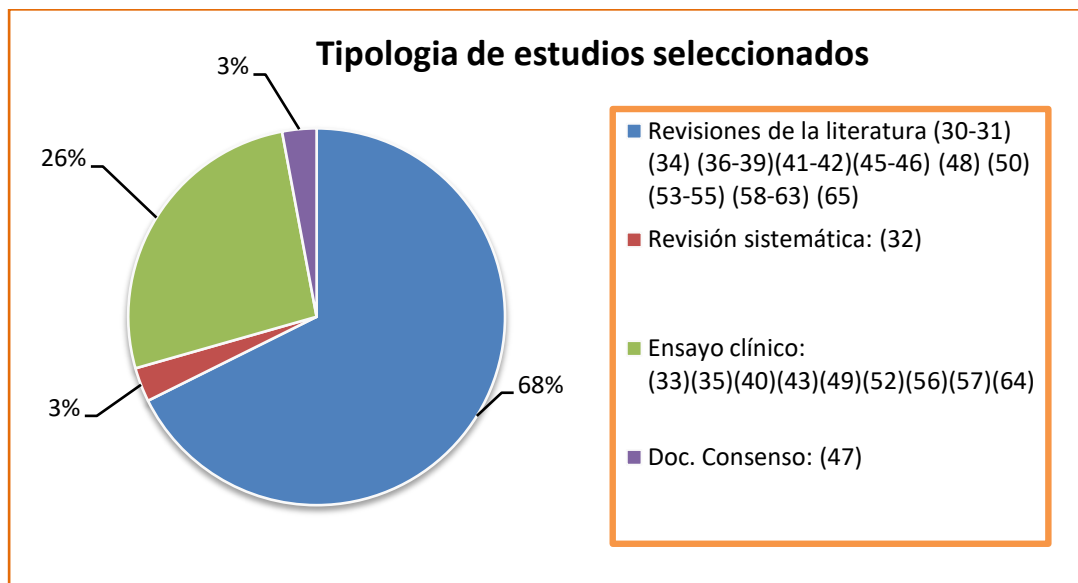


Figura 4 - Tipología de los estudios - Fuente: Elaboración propia

### 3- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras la lectura de los distintos artículos seleccionados se procedió a un análisis de los resultados más relevantes obtenidos, mediante una comparativa entre ellos. Se observa que actualmente el biofilm se sitúa en el foco de las investigaciones contra las infecciones bacterianas en las heridas crónicas. Estas suponen el principal motivo de retraso en la curación y un reto ante la resistencia a los antimicrobianos. Por ello, los resultados se han dividido en los apartados más relevantes en cuanto al abordaje del biofilm:

- Repercusión del biofilm en heridas crónicas.
- Principales agentes antimicrobianos tras el desbridamiento.
- Nuevos agentes anti-biofilm.

#### 3.1- REPERCUSIÓN DEL BIOFILM EN LAS HERIDAS CRÓNICAS

Las infecciones persistentes suponen un desafío global debido al incremento de las tasas de la morbilidad y recursos socio-sanitarios. Un aumento de las heridas crónicas, como las úlceras venosas o arteriales, supone una de las principales causas de discapacidad y angustia de los pacientes. El papel que cumple el biofilm en las infecciones, se basa en una estrategia de supervivencia empleada por las bacterias patógenas, con necesidad de nuevos enfoques terapéuticos. Finalmente, se ha establecido una asociación entre las heridas crónicas y el biofilm, lo que compromete en gran medida al cuidado de estas heridas y la forma tradicional de manejar la infección.<sup>(30- 32)</sup>

Este tipo de heridas, proporciona las condiciones idóneas para las infecciones bacterianas además de estar asociadas a huéspedes con un sistema inmunitario debilitado por las patologías base, como ocurre en los pacientes con pie diabético.<sup>(33- 34)</sup>

El biofilm en las heridas crónicas, debido a su naturaleza polimicrobiana, se muestra muy persistente y con gran dificultad de erradicar por su abundante carga biológica, mecanismos de supervivencia (SPE, percepción del quórum) y por su tolerancia a los antimicrobianos. El resultado de su aparición estimula el sistema inmunitario sin

erradicar la infección, provocando daños colaterales a los tejidos circundantes y una respuesta inflamatoria crónica en la herida con el consecuente retraso en el proceso de cicatrización.<sup>(35-36)</sup>

La capacidad de reconocer los síntomas clínicos que provoca el biofilm en las heridas es uno de los principales objetivos para poder aplicar un tratamiento adecuado. Sin embargo, actualmente, no hay signos clínicos específicos que puedan evidenciar la presencia de biopelículas. Este hecho se debe a los métodos convencionales aplicados en la práctica clínica, ya que carecen de evidencia científica por estar basados en experiencias y se consideran un diagnóstico clínico subjetivo. Esta dificultad en el diagnóstico precoz, conlleva un conflicto añadido a la hora de erradicar la infección, puesto que con el desarrollo del biofilm, aumenta su capacidad de resistencia ante los agentes antimicrobianos. Por este motivo, los experimentos *in vitro* han constituido la base de la evidencia científica para el diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, la eficacia de los antimicrobianos requiere la determinación de los resultados basados en estudios *in vivo* ya que las condiciones de la herida, difieren en gran medida a los factores ambientales en el laboratorio.<sup>(30-31)(37)</sup> A pesar de este hecho, Katie Bourdillon, discutió en su revisión que los experimentos *in vitro* con apósitos de yodo como agente antimicrobiano para las biopelículas, han presentado resultados similares a los expuestos, en contraposición con los apósitos de plata.<sup>(34)</sup>

Otro de los aspectos relevantes es la resistencia a los antibióticos sistémicos y tolerancia a los antimicrobianos que presenta el biofilm. Este motivo es la causa principal de terapia no efectiva en el tratamiento y tiene un origen multifactorial que supone la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas.<sup>(31)(38-39)</sup>

Las biopelículas se tratan de bacterias sésiles con un modo de crecimiento lento. A medida que van madurando, aumentan su capacidad de transferencia de genes de resistencia entre las bacterias, de la misma o diferentes especies. Esto provocará la aparición de cambios genotípicos irreversibles dando lugar a una respuesta adaptativa y formación de células persistentes. De la misma manera, una producción progresiva de matriz extracelular (SPE), contribuirá a una mayor resistencia confiriendo una protección elevada a las células microbianas. Así pues, el concepto planctónico de los antibióticos únicamente tendrá capacidad de erradicar biofilm no

maduros (durante las primeras 24 horas) y bacterias que no hayan adquirido genes de resistencia.<sup>(30)(36-38)(40)</sup>

Por tanto, el término de resistencia a antibióticos es una alteración permanente de los genes y el uso de estos fármacos ha de ser tras un diagnóstico correcto y con una adecuada administración en cuanto a dosis y duración. Existe un crecimiento cuantioso de bacterias resistentes a antibióticos que hacen necesario la aparición de nuevas terapias.<sup>(30)(41-42)</sup>

Por otro lado, existe la tolerancia a los antimicrobianos que no proviene de cambios genéticos sino de células del biofilm metabólicamente inactivas. Estas aparecen cuando se suspende la terapia antimicrobiana y una pequeña cantidad de células permanece en el lecho de la herida con capacidad de reconstruir el biofilm.<sup>(36)(38)(42)</sup>

## **3.2 - PRINCIPALES ANTIMICROBIANOS TRAS EL DESBRIDAMIENTO**

El principal tratamiento de las biopelículas en heridas crónicas se basa en la combinación de múltiples estrategias concurrentes: una primera reducción de la carga del biofilm a través de una alteración física, como es el desbridamiento, y la limpieza vigorosa; seguido de un uso efectivo de antimicrobianos tópicos en el periodo ventana (aproximadamente 24 horas tras la retirada de tejido desvitalizado) para evitar la reformación del biofilm. Este método contribuye en gran medida a la reducción de la carga bacteriana a unos niveles donde la cicatrización pueda progresar de manera óptima, potenciando la acción de los antimicrobianos.<sup>(9-10)(40)(43)(44)</sup>

Los antimicrobianos se pueden definir como aquellos agentes que presentan una acción directa sobre los microorganismos y que tienen un uso aplicado al tratamiento o prevención de infecciones. Dentro de este concepto, están los antibióticos, antisépticos y desinfectantes. Se caracterizan por tener múltiples mecanismos de acción, amplio espectro de actividad antimicrobiana y un bajo riesgo de desarrollo de resistencia.<sup>(38-39)</sup> Roy et al. destacan la imposibilidad de los antibióticos para erradicar el biofilm por si solos, por sus toxicidades y efectos secundarios, al necesitar concentraciones bactericidas muy elevadas.<sup>(42)</sup> Por ello se apuesta por el

tratamiento tópico, comenzando en cuanto se observan los primeros signos y síntomas de infección. Su elección debe realizarse de la manera más apropiada a la herida desde la racionalización, basándose en la mejor evidencia posible. Esto supone un verdadero reto en la práctica clínica por sus principales requerimientos:<sup>(27)(45)(46)</sup>

- Amplio espectro antimicrobiano.
- Acción rápida y efecto de barrera sostenida después de su dosis.
- Alta compatibilidad con los tejidos del huésped.
- Sin resistencia microbiana.
- Amplia disponibilidad y buen resultado coste-eficacia.

Por la dificultad que supone adquirir un antimicrobiano con todos los requerimientos, se apuesta por una terapia combinada de diferentes agentes que actúen de manera independiente, donde la terapia tópica este personalizada y se adapte a las características del paciente siendo adecuada en términos de dosis y duración.<sup>(36)(42)</sup> Según la Wounds International se recomienda un uso de los apósitos antimicrobianos durante dos semanas y posteriormente se procederá a una nueva reevaluación de herida, paciente y enfoque del tratamiento.<sup>(47)</sup> En el ensayo controlado aleatorio realizado por R. Wolcott se pone en evidencia el progreso hacia la cicatrización en heridas crónicas con la elección de una estrategia simultánea múltiple.<sup>(40)</sup>

### 3.2.1 – PLATA

El uso de este antimicrobiano se ha popularizado y actualmente se dispone de una numerosa gama de productos con plata. Los iones de plata son muy reactivos y afectan a múltiples sitios dentro de las células bacterianas provocando finalmente la muerte celular. El papel de la plata en las biopelículas se basa sobre todo en estudios *in vitro*, donde su eficacia se refleja en una reducción de la adhesión bacteriana, desestabilización de la matriz y aumento de la susceptibilidad de las bacterias a los antibióticos. La cantidad total de partículas de plata en los apósitos varía considerablemente; por lo general en concentraciones bajas es capaz de lograr la erradicación del biofilm. A pesar de existir un amplio rango de concentraciones (1-100ppm) la Wounds International estima la desnaturalización de la biopelícula

bacteriana en concentraciones de 5 µg/ml.<sup>(9)(39)(48)</sup> Sin embargo, en el estudio experimental de Kostenko et al. observaron la actividad antimicrobiana de la plata en un modelo *in vitro*, donde la cantidad y la tasa de liberación de plata no correspondía con los efectos bactericidas esperados.<sup>(49)</sup>

Mary C.B Ammons en la revisión sobre estrategias anti-biofilm, añade la reciente preocupación sobre este antimicrobiano y su potencial daño a los queratinocitos del hospedador en apósitos con alto contenido en plata.<sup>(50)</sup>

Para su uso en la práctica clínica, se advierte sobre su aplicación en individuos con sensibilidad a la plata, niños, embarazo y lactancia.<sup>(9)(47)</sup> En cuanto a la resistencia bacteriana, existen ciertos casos documentados pero la mayoría de la literatura afirma un bajo nivel de resistencia.<sup>(39)(45)(48)(57)</sup>

Existe controversia sobre la eficacia de la plata sobre la biopelícula ya que hay estudios que los resultados obtenidos *in vitro*, no se correlaciona con totalidad en investigaciones con condiciones del lecho de la herida. Además, influye en gran medida la diversidad de especies de plata y los materiales que comprenden los apósitos, presentado claras diferencias en los efectos provocados.<sup>(47)(49)(50)</sup> Percival et al. afirman la limitación de estudios existentes, por presentar un bajo nivel de evidencia para demostrar la eficacia de la plata en la biopelícula de las heridas crónicas.<sup>(31)</sup>

En el modelo teórico basado en el manejo de 200 heridas crónicas, planteado por Carrion et al. se analiza la eficacia del apósito de plata, EDTA y cloruro de benzetonio como apósito de primera elección obteniendo resultados positivos en cuanto coste-efectividad.<sup>(27)</sup>

### 3.2.2 - POLIHEXAMETILENO BIGUADINA (PHMB)

Este antimicrobiano se trata de un antiséptico de acción rápida que interviene deteniendo las adhesiones de la biopelícula. Su uso se ha extendido como antiséptico tradicional en el cuidado de las heridas. Presenta capacidad de unión a la membrana externa de las células bacterianas, provocando la inhibición del metabolismo e induciendo a la lisis y muerte de las células.<sup>(44-45)(48)</sup> Posee un amplio espectro de actividad y por su variedad de mecanismos de acción su uso no está asociado a indicios de resistencia bacteriana.<sup>(35)(45)(48)(51)</sup> Además, la revista British Journal of Nursing (BJN), en un artículo realizado por Martyn Butcher, afirma los

efectos positivos que ha demostrado el PHMB, sobre la cicatrización de las heridas en estudios *in vitro* e *in vivo*: reduce el dolor y el mal olor de la herida, ayuda a eliminar el tejido no viable, aumenta la formación de tejido de granulación, disminuye el tejido no viable y descomposición de la piel perilesional y contribuye a la cicatrización con el aumento de queratinocitos y fibroblastos.<sup>(45)</sup>

Varios estudios afirman un índice de biocompatibilidad favorable (superior a 1) lo que supone una buena actividad antimicrobiana y poca toxicidad para el huésped.<sup>(44-45)(48)</sup> Durante los últimos años se está apostando por este antimicrobiano debido a su baja citotoxicidad. Existen numerosas combinaciones como la de PHMB con un surfactante, la betaína.<sup>(45)</sup> Esta sustancia actúa sobre las biopelículas como tensioactivo disolviendo SPE y facilitando la eliminación de tejido desvitalizado. El uso de esta popular unión está indicado en la preparación del lecho de la herida influyendo en la limpieza, descontaminación y eliminación exceso de exudado que mejora los resultados clínicos.<sup>(51-52)</sup>

De la misma manera, Brantley et al. sugieren el uso de una tecnología innovadora combinando PHMB con una matriz de colágeno purificado con un estudio de casos donde se refleja el manejo óptimo de la carga biológica en úlceras por presión.<sup>(35)</sup>

### 3.2.3 - MIEL MEDICINAL Y VARIEDAD DE MANUKA

La miel se ha utilizado con fines medicinales durante innumerables años pero su evidencia clínica en las últimas décadas demuestra su efectividad en el tratamiento de las heridas crónicas. Los efectos que produce sobre la lesión surgen a partir de sus propiedades (antiinflamatorias, antimicrobianas, antiexudativas, antioxidantes, desbridamiento de heridas, aceleración de la cicatrización y propiedad nutricional). La miel utilizada en las heridas debe ser de grado médico para evitar esporas bacterianas que puedan causar enfermedades.<sup>(50)(53)</sup>

Su papel en el biofilm como antimicrobiano de amplio espectro no presenta actualmente evidencia científica en su erradicación, pero si previniendo la formación gracias a su alta osmolaridad (PH ácido), efecto osmótico (alto contenido en azúcar) y producción de peróxido de hidrogeno (antibacteriano) Según la Wounds International, la inhibición de las biopelículas se debe a su actuación sobre el quórum sensing, reduciendo así la capacidad de proliferación.<sup>(9)</sup> Sin embargo dos estudios afirman en su revisión que el peróxido de hidrogeno liberado puede

neutralizarse con la sangre, suero y exudado de la herida y reducir su capacidad antimicrobiana en la biopelícula.<sup>(53-54)</sup>

La miel de los árboles de Manuka (y otras plantas del género *Leptospermum*) representa la variedad con mayor efectividad sobre el biofilm. Su actividad antibacteriana no solo se debe al peróxido de hidrógeno sino al metigloxal, un componente antimicrobiano adicional y más estable. Por sí sola esta sustancia presenta citotoxicidad, pero su asociación con otros componentes de la miel consigue neutralizar dicha toxicidad.<sup>(45)(53-54)</sup> A pesar de disminuir su acción antimicrobiana cuando se une con el exudado de la herida, no se han demostrado indicios de resistencia bacteriana en concentraciones adecuadas.<sup>(53-54)</sup> La Wounds International advierte sobre el uso de este antimicrobiano en pacientes con diabetes hace necesario el control de azúcar debido a la glucosa; además hay que tener precaución con los pacientes con alergia al veneno de abeja.<sup>(55)</sup>

La evidencia actual no asegura una completa erradicación del biofilm pero su exitoso uso en las heridas ha llevado a la presentación de apósitos para heridas a base de miel.<sup>(50)(53-54)</sup>

### 3.2.4 - CARDEXÓMERO YODADO

Los productos realizados a base de yodo (como la povidona yodada) se han utilizado en el cuidado de heridas agudas durante décadas. Sin embargo su eficacia antimicrobiana, toxicidad y estabilidad química se han debatido durante los últimos años.<sup>(45)(50)</sup>

Los impactos negativos que presenta el yodo sobre el tejido no presentan relación con las formulaciones modernas como es el cardexómero yodado. Fue introducido en 1980 como alternativa a la povidona yodada. El papel que desempeña sobre el biofilm se ha estudiado en numerosas investigaciones demostrando ser un potente antimicrobiano de heridas crónicas con biofilm por proporcionar suficiente evidencia para la supresión de la misma sin efectos dañinos.<sup>(30)(43)(48)(50)</sup> Así pues, Malone et al. y Fitzgerald et al. realizaron estudios experimentales para analizar su efecto en biopelículas. Ambos coincidieron en sus resultados, obteniendo una eficacia favorable del cardexómero yodado en la reducción de carga microbiana del biofilm en heridas crónicas.<sup>(43)(56)</sup>



El cardexómero yodado contiene perlas de cardexómero capaces de ofrecer los beneficios de un antimicrobiano de amplio espectro y liberación lenta en combinación con propiedades de manejo del exudado, desbridamiento y liberación del yodo de manera sostenida y ligera. <sup>(43)(48)(50)</sup> Su modo de acción inhibe el desarrollo de una biopelícula nueva erradicando las colonias jóvenes y reduciendo las maduras sin presentar resistencia. <sup>(9)(55)</sup>

Si bien presenta una evidencia científica limitada por las controversias de su uso a largo plazo, pacientes con sensibilidad al yodo y enfermedades renales o de tiroides. <sup>(45)(55)</sup>. Además de este hecho, Snyder et al. afirmaron basándose en un estudio *in vitro*, la posible toxicidad para los fibroblastos después de 24 horas de aplicación. <sup>(30)</sup>

	<b>PLATA</b>	<b>PHMB</b>	<b>CARDEXÓMERO YODADO</b>	<b>MIEL DE MANUKA</b>
<b>Tipo</b>	Antiséptico	Antiséptico	Antiséptico	Antiséptico
<b>Efecto en el biofilm</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Reducir adhesión bacteriana</li> <li>· Desestabilizar SPE</li> <li>· Aumentar susceptibilidad antibióticos (39)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Erradica biopelículas maduras.</li> <li>· Aumenta eficacia antibióticos.</li> <li>· Inhibe metabolismo. (9)(44)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Inhibe el crecimiento</li> <li>· Erradica colonias jóvenes</li> <li>· Actúa sobre el quórum sensing<sup>(9)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Inhibe el crecimiento.</li> <li>· Reduce formación de nuevos biofilm.</li> <li>· Actúa sobre el quórum sensing<sup>(9)</sup> (53-54)</li> </ul>
<b>Resistencia</b>	Ciertos casos documentados (39)(45)(48)(57)	Poca o ninguna <sup>(45)</sup>	Poca o ninguna <sup>(30)(43)</sup>	Poca o ninguna <sup>(53)</sup>
<b>Toxicidad</b>	Documentada– daño queratinocitos (45)(50)	Biocompatibilidad favorable (44)(45)(48)	No pero existe controversia <sup>(30)</sup>	No – se contrarresta citotoxicidad <sup>(53)</sup>
<b>Observaciones</b>	Concentración >5 µg/ml.(9) Amplio espectro <sup>(39)</sup>	Agente tensioactivo. Combinación PHMB con betaína <sup>(51)</sup>	Amplio espectro Liberación yodo sostenida y ligera <sup>(43)</sup>	Amplio espectro No asegura erradicación del biofilm <sup>(50)</sup> (54)
<b>Uso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>★ Contraindicado tratamientos largos<sup>(55)</sup></li> <li>★ Pacientes sensibles plata y heridas muy exudativas<sup>(47)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>★ Contraindicado en pacientes con sensibilidad a PHMB</li> <li>★ Dejar actuar 10 min.<sup>(55)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>★ Contraindicado en tratamientos largos y pacientes sensibles al yodo o enfermedad tiroides<sup>(55)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>★ Control glucosa en diabéticos</li> <li>★ Pacientes con alergia a veneno de abeja<sup>(55)</sup></li> </ul>

Tabla 4 - Principales antimicrobianos - Fuente: Elaboración propia

### 3.3- NUEVOS AGENTES ANTI-BIOFILM

Actualmente existe una gran controversia entre los datos *in vitro* e *in vivo* que pueden justificar la eficacia de los antimicrobianos tópicos utilizados en los apósitos para las heridas. De este debate surge la necesidad de actualizaciones en las estrategias de destrucción del biofilm. En consecuencia, surgen nuevos agentes anti-biofilm, compuestos novedosos que influyen directamente en los componente del ciclo de vida de las biopelículas<sup>(58)(36)</sup>

Estos agentes presentan diferentes mecanismos de acción entre los que se encuentran: interferir en la señalización célula-célula, modificar la envoltura celular, actuar sobre matriz envoltorio (SPE), inhibir la división celular o promover la muerte celular.<sup>(59)</sup>

Por tanto son capaces de inhibir la formación y son en su mayoría se trata de enzimas que actúan destruyendo la matriz y por tanto liberando las células asociadas a la biopelícula.<sup>(42)(59)</sup>

#### 3.3.1 - INHIBIDORES DEL QUÓRUM

La detección del quórum o quorum sensing (QS) es un sistema de comunicación microbiano entre especies que se utiliza para detectar y responder a los cambios en el medio ambiente, lo que induce a cambios de expresión genética y por tanto contribuye a su supervivencia. Se ha demostrado su importancia en todas las etapas del desarrollo del biofilm.<sup>(60)(61)</sup> Sin embargo este mecanismo juega un papel crítico en la etapa de maduración y formación de las biopelículas dando lugar a la diferenciación celular y el desarrollo de la estructura. La interrupción en la comunicación de las células, hace que se mantengan en un estado planctónico que implica una menor resistencia por parte del biofilm al tratamiento, siendo más sensible a los antimicrobianos.<sup>(37)</sup>

Por su capacidad de acción en las biopelículas se están desarrollando tratamientos a partir de pequeñas moléculas con capacidad de inhibir este sistema de comunicación.<sup>(41)(50)(61)</sup> Clinton et al. afirman basándose en diferentes estudios, la existencia de diferentes mecanismos de QS entre los microbios presentes en el biofilm. Así pues el inhibidor del quórum furanona ha demostrado ser efectivo ante

*Pseudomona aeruginosa*, *Streptococcus mutans*, *Escherichia coli* y *Salmonella* spp.  
(36)

El objetivo de esta terapia es interrumpir la maduración completa de las biopelículas y evitar la resistencia a los agentes antimicrobianos tradicionales. Uno de los principales inhibidores es el ataque contra la acil-homoserina-lactona (AHL), un inductor del quórum propio de las bacterias Gram negativas.<sup>(61) (62)</sup>

Los inhibidores del quórum resultan una estrategia prometedora de las infecciones con presencia de biopelícula. Sin embargo, Brackman et al. señalan que el enfoque de esta terapia, a pesar de obtener resultados positivos *in vitro*, ha demostrado niveles de toxicidad que limitan su uso. Por tanto a pesar de ser una estrategia con futuro, necesita un mayor número de investigaciones para asegurar el éxito sobre el tratamiento en las heridas crónicas.<sup>(61)</sup>

### 3.3.2- LACTOFERRINA

Se trata de una proteína con actividad antimicrobiana que realiza un papel antagonista del hierro y se encuentra en el sistema inmunitario innato. Recientemente se ha demostrado que tiene un efecto inhibitorio sobre la formación de biopelículas y en la clínica se ha asociado al tratamiento de heridas isquémicas, con la finalidad de implantar su uso en el tratamiento de las heridas crónicas:  
(41)(50)(63)(64)

Ammons et al. explican en su revisión la variación en la concentración de lactoferrina en el lecho de la herida según múltiples factores tanto endógenos como exógenos, encontrándose elevada en el exudado. Sin embargo, por las características del entorno de una herida crónica con un sistema inmunitario dañado, la lactoferrina autóloga juega un papel inferior.<sup>(63)</sup>

Se ha demostrado su capacidad de disgregación de biopelículas gracias a su capacidad quelante de hierro, siendo este un elemento esencial en el crecimiento bacteriano y a su capacidad de desestabilización de la membrana bacteriana, por su unión a las paredes de la célula, interfiriendo en la adhesión bacteriana a una superficie, paso esencial en la formación de biofilm.<sup>(10)(50)(63)</sup> Kamiya et al. demuestran su evidencia *in vitro* en un ensayo clínico basado en aislamientos de *P.aeruginosa*.<sup>(64)(65)</sup> Sin embargo, Ammons et al. hicieron referencia a la eficacia tanto *in vitro* como *in vivo* de una terapia de combinación entre la lactoferrina y el

xilitol. Estos dos compuestos actúan de manera sinérgica contra la *P. aeruginosa* obteniendo, resultados de eficacia antimicrobiana en las biopelículas.<sup>(50)(63)</sup>

### 3.3.3-- DISPERSIN B

Se trata de una enzima bacteriana producida por el microorganismo periodontal *Acinobacillus Aggregatibacter*. Esta encima actúa sobre la biopelícula dispersando la matriz polimérica extracelular (SPE), exponiendo así las células inmersas en el biofilm.<sup>(50)(57)</sup>

Esta enzima dispersante de biopelículas rompe la estructura sin matar a las bacterias, por ello se ha estudiado el aumento de su eficacia en combinación con antimicrobianos. Su uso en las heridas crónicas se plantea como un agente capaz de comprometer a la susceptibilidad de las bacterias a su destrucción.<sup>(42)(50)(57)</sup>

En el estudio de Purushottam et al. evidencian la actividad antimicrobiana del Dispersin b en combinación con plata, demostrando un aumento de la susceptibilidad a los antimicrobianos por parte de las bacterias del biofilm.<sup>(57)</sup>

### 3.3.4- BACTERIÓFAGOS

Los bacteriófagos son virus con capacidad de colonización bacteriana. Se ha hecho uso de ellos durante años para las infecciones bacterianas.

Actualmente se está planteando su uso en la erradicación del biofilm en las heridas crónicas por el desarrollo de las bacterias multirresistentes a los antibióticos. Se consideran antibacterianos naturales por su capacidad de infección y replicación dentro de las bacterias que conlleva la muerte de las mismas. El papel que ejercen sobre el biofilm es la interferencia en su crecimiento; presentan la capacidad de interrupción del SPE y provocan la lisis del huésped bacteriano.<sup>(50)(62)</sup>

Las ventajas que tienen en comparación con otros antibacterianos es su acción específica contra patógenos multirresistentes sin eliminar la microflora natural, lo que proporciona seguridad y eficacia al huésped.<sup>(50)(62)</sup>

Arias Caldas L. afirma en su artículo de revisión la efectividad de estos agentes sobre *E.coli* y *S.epidermis*.<sup>(41)</sup> Sin embargo su uso sigue estando en controversia por lograr resultados *in vitro* sin simular las características funcionales de las

biopelículas en el entorno de las heridas. Su uso ex vivo se ha realizado en piel de animales y se plantea como una patente ante el tratamiento del biofilm en las heridas crónicas.<sup>(50)(62)</sup>

### 3.3.5 - EDTA

El ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) se trata de un agente quelante de iones metálicos capaz de desestabilizar las biopelículas actuando sobre la pared bacteriana. Su uso se ha potenciado durante años en intoxicación por plomo y materiales pesados, catéteres médicos infectados y por último se ha introducido en las heridas crónicas.<sup>(48)(50)</sup>

Su modo de acción se basa en actuar sobre la matriz protectora extracelular (EPS) del biofilm volviéndola más permeable y por tanto provocando la muerte celular.<sup>(10)(48)</sup>

Percival et al. en su revisión de la literatura, ponen en manifiesto resultados de varios estudios que afirman la capacidad de inhibición de la adhesión microbiana por parte de EDTA ante las biopelículas y por tanto su efectividad antimicrobiana.<sup>(48)</sup>

Sin embargo resulta característico el potencial de acción sobre el biofilm cuando se combina con otros antimicrobianos tópicos.<sup>(10)</sup> De esta manera la Wounds International añade como nuevo agente, la plata iónica asociada a dos agentes anti-biofilm: EDTA y cloruro de Bencetonio (BEC) teniendo como efecto en la biopelícula la mejora en la tasa de curación, evitar la formación y erradicar las biopelículas maduras en cinco días.<sup>(9)</sup>

	<b>INHIBIDORES DEL QUÓRUM</b>	<b>LACTOFERRINA</b>	<b>DISPERSIN B</b>	<b>BACTERIÓFAGOS</b>	<b>EDTA</b>
<b>DEFINICIÓN</b>	Inhibidor sistema de comunicación microbiano (36-37)(41)(60)(61)	Proteína con actividad antimicrobiana que realiza un papel antagonista del hierro y se encuentra en el sistema inmunitario innato (50)(41)(63)(64)	Enzima bacteriana producida por el microorganismo periodontal Acinobacillus Aggregatibacter (50)(57)	Virus con capacidad de colonización bacteriana <sup>(50)(62)</sup>	Agente quelante de iones metálicos. (48)(50)
<b>MODO DE ACCIÓN</b>	Interrumpir maduración completa <sup>(61-62)</sup>	Disgregación biofilm por su capacidad quelante del hierro <sup>(10)(50)(63)</sup>	Actúa sobre SPE. (42)(50)(57)	Interferencia crecimiento, interrupción EPS y lisis <sup>(50)(62)</sup>	Actúa sobre SPE. (10)(48)
<b>TOXICIDAD</b>	Documentada <sup>(61)</sup>	-	-	No <sup>(50)(62)</sup>	-
<b>EFFECTIVIDAD</b>	Furanona, acil-homoserina-lactona <sup>(36)(62)(61)</sup>	Su efectividad se ha demostrado tanto <i>in vitro</i> como <i>in vivo</i> <sup>(63)</sup>	Aumento de su eficacia en combinación con antimicrobianos <sup>(57)</sup>	Efectividad en controversia por lograr resultados <i>in vitro</i> . <sup>(50)(62)</sup>	Estudios demuestran su efectividad. (9)(48)

Tabla 5 - Nuevos agentes anti-biofilm – Fuente: Elaboración propia

## 4- CONCLUSIÓN

Las heridas crónicas suponen un desafío global por su aumento exponencial en relación a la aparición de enfermedades crónicas y envejecimiento de la población. El retraso en la cicatrización de estas heridas, proviene de múltiples factores entre los que destaca actualmente la presencia de biopelículas. La importancia de este aglomerado de patógenos en las heridas crónicas, se sitúa en el foco de las nuevas investigaciones. De acuerdo con la evidente relación establecida y su alto porcentaje de prevalencia, la presencia del biofilm presenta consecuencias en el proceso de cicatrización. Esta información supone un avance en los cuidados estandarizados y el desarrollo de nuevos tratamientos. Sin embargo existen varios factores que dificultan un progreso adecuado como es el diagnóstico precoz y la resistencia a los antimicrobianos. Actualmente, no se demuestra la evidencia de signos clínicos claros para identificar los agregados de biofilm, ni se consigue un antimicrobiano que cumpla todos los requisitos.

La creciente resistencia de los patógenos a los antimicrobianos, supone un desafío clínico urgente del que surgen numerosas propuestas de tratamiento. La combinación de agentes como potenciadores de actividad antimicrobiana o el surgimiento de nuevos agentes anti-biofilm, son las principales propuestas para la erradicación del biofilm. En términos generales, los antimicrobianos presentados poseen resultados favorables; sin embargo es necesario aumentar el número de investigaciones para mejorar la evidencia científica y lograr resultados que garanticen la suficiente seguridad y eficacia sobre los pacientes.

Debido a la amplitud en el mercado de los apósitos, la selección del método adecuado supone un verdadero reto en la práctica clínica. Por tanto, la formación continua de los profesionales sanitarios en la curación de las heridas crónicas, será la base para lograr unos cuidados basados en la mejor evidencia científica y alcance del éxito en el tratamiento.



## BIBLIOGRAFÍA

1. López-Casanova P. Un 1 % de la población es susceptible de padecer una herida crónica [Internet]. GNEAUPP. 2016 [citado 10 de enero de 2018]. Disponible en: <https://gneaupp.info/un-1-de-la-poblacion-es-susceptible-de-padecer-una-herida-cronica/>
2. Pancorbo-Hidalgo PL, García-Fernández FP, Torra i Bou J-E, Verdú Soriano J, Soldevilla-Agreda JJ. Epidemiología de las úlceras por presión en España en 2013: 4.º Estudio Nacional de Prevalencia. Gerokomos. diciembre de 2014;25(4):162-70.
3. Garcia-Fernandez, FP; López-Casanova, P; Segovia-Gómez, T; Soldevilla-Agreda, JJ; Verdú-Soriano, J. Unidades Multidisciplinares de Heridas Crónicas: Clínica de Heridas. Serie Documentos de Posicionamiento GNEAUPP nº10. Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas. Logroño. 2012.
4. Bauer K, Rock K, Nazzal M, Jones O, Qu W. Pressure Ulcers in the United States' Inpatient Population From 2008 to 2012: Results of a Retrospective Nationwide Study. Ostomy Wound Manage. noviembre de 2016;62(11):30-8.
5. Gupta S, Andersen C, Black J, de Leon J, Fife C, Lantis li JC, et al. Management of Chronic Wounds: Diagnosis, Preparation, Treatment, and Follow-up. Wounds Compend Clin Res Pract. septiembre de 2017;29(9):S19-36.
6. Soldevilla Agreda JJ, Torra i Bou J-E, Posnett J, Verdú Soriano J, San Miguel L, Mayan Santos JM. Una aproximación al impacto del coste económico del tratamiento de las úlceras por presión en España. Gerokomos. Diciembre de 2007;18(4):43-52.
7. Sociedad Iberoamericana de información científica. Heridas Crónicas Biofilm y la importancia del Desbridamiento. Argentina. 2018.
8. The Wound Healing Society. Chronic Wound Care Guidelines. Florida. 2006.
9. International Wound Infection Institute (IWII) Wound infection in clinical practice. Wounds International 2016.

10. Unión Mundial de Sociedades de Cicatrización de Heridas (World Union of Wound Healing Societies, WUWHS), Congreso de Florencia, Documento de Posición. *Tratamiento del biofilm*. Wounds International 2016
11. Fuentes Agundez A.; Esparza Imas G.; Morales Pasamar M.J.; Crespo Villazán L. Nova Rodriguez J.M ; “Dominate” Acrónimo de apoyo en la valoración de heridas. *Enfermería Dermatologica*. Septiembre 2016; 10(29): 7-11
12. European Wound Management Association (EWMA). Documento de posicionamiento: *Wound Bed Preparation in practice*. London: MEP Ltd,2004
13. Tyldesley H.C; Salisbury A.M.; Chen R.; Mullin M.; Percival S L.; Surfactants and their role in biofilm management in chronic wounds- *Wounds International*. 2019; 10(1)
14. Association for the Advancement of Wound Care (AAWC). *Advancing your practice: Understanding Wound Infection and the Role of Biofilms*. Malvern, PA. 2008.
15. Haesler E.; Ousey K.; Evolution of the wound infection continuum - *Wounds International*.2018; 9 (4): 6-10.
16. James GA, Swogger E, Wolcott R, Pulcini E deLancey, Secor P, Sestrich J, et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc*. febrero de 2008;16(1):37-44.
17. Phillips PL, Wolcott RD, Fletcher J, Schultz GS. Biofilms Made Easy. *Wounds International* 2010; 1(3): [Internet]. [citado 10 de Enero de 2019]. Disponible en:  
<https://www.woundsinternational.com/resources/details/biofilms-made-easy-wint>
18. Schultz G, Bjarnsholt T, James GA, Leaper DJ, McBain AJ, Malone M, et al. Consensus guidelines for the identification and treatment of biofilms in chronic nonhealing wounds. *Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc*. 2017;25(5):744-57.
19. Challenging wounds improving outcomes Biofilm management with topical oxygen therapy - *Wounds International* 2018 [Internet]. [citado 3 de Febrero de 2019]. Disponible en:

- <https://www.woundsinternational.com/resources/details/challenging-wounds-improving-outcomes-biofilm-management-topical-oxygen-therapy>
20. Prevención de cuidados locales y heridas crónicas.pdf [Internet]. [citado 8 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://gneaupp.info/wp-content/uploads/2014/12/prevencion-de-cuidados-locales-y-heridas-cronicas.pdf>
  21. Metcalf DG, Bowler PG, Hurlow J. A clinical algorithm for wound biofilm identification. *J Wound Care*. marzo de 2014;23(3):137-8, 140-2.
  22. Felices Mas J.G.; Ibarra Lorente M.I.; Estrategia terapéutica de las heridas crónicas: uso racional del material de curas. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla La Mancha*. 2018; 19(1).
  23. Chen L, Wen Y. The role of bacterial biofilm in persistent infections and control strategies. *Int J Oral Sci*. abril de 2011;3(2):66-73.
  24. Management of wound biofilm Made Easy - Wounds International [Internet]. [citado 20 febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.woundsinternational.com/resources/details/management-of-wound-biofilm-made-easy>
  25. Swanson T, Asimus M, McGuinness B. *Wound Management for the Advanced Practitioner*. IP Communications; 2014. 593 p.
  26. Prontosan Debridement Pad Made Easy - Wounds International [Internet]. [citado 20 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.woundsinternational.com/resources/details/prontosan-debridement-pad-made-easy>
  27. Carrión Jiménez A, Núñez Ortiz C, Gallego Galisteo M, Rodríguez Cardoso R, Sánchez Meléndez A, Carrión Jiménez A, et al. Coste-eficiencia de la elección de apósitos en heridas crónicas con biofilm basado en un modelo teórico. *Gerokomos*. 2017;28(2):98-102.
  28. Daniel Kim, MD1; William Namen II, DPM2; January Moore, BA1; Mauricia Buchanan, BSN1; Valerie Hayes, PhD3; Matthew F. Myntti, PhD3; and Albert Hakaim, MD Clinical Assessment of a Biofilm-disrupting Agent for the Management of Chronic Wounds Compared With Standard of Care: A Therapeutic Approach. *Wounds Research*. 2018; 30 (5): 120-130.

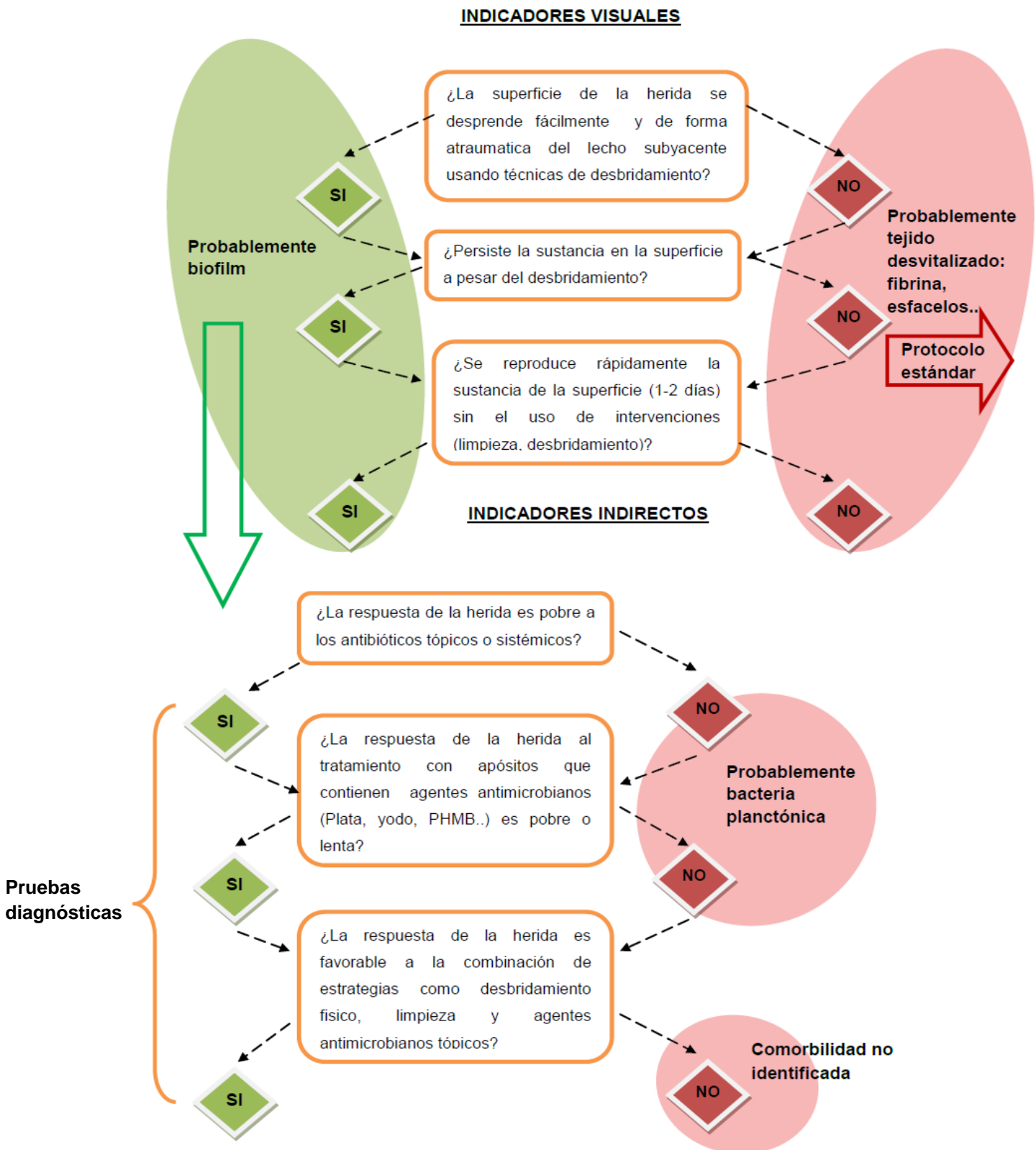
- 29.OMS | Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos [Internet]. [citado 23 febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/es/>
- 30.Snyder RJ, Bohn G, Hanft J, Harkless L, Kim P, Lavery L, et al. Wound Biofilm: Current Perspectives and Strategies on Biofilm Disruption and Treatments. *Wounds Compend Clin Res Pract.* 2017;29(6):S1-17.
- 31.Percival SL, Hill KE, Williams DW, Hooper SJ, Thomas DW, Costerton JW. A review of the scientific evidence for biofilms in wounds. *Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc.* octubre de 2012;20(5):647-57.
- 32.Malone M, Bjarnsholt T, McBain AJ, James GA, Stoodley P, Leaper D, et al. The prevalence of biofilms in chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of published data. *J Wound Care.* 2 de enero de 2017;26(1):20-5.
- 33.Neut D, Tijdens-Creusen EJ, Bulstra SK, van der Mei HC, Busscher HJ. Biofilms in chronic diabetic foot ulcers—a study of 2 cases. *Acta Orthop.* junio de 2011;82(3):383-5.
- 34.Bourdillon K., Dressings and biofilms: interpreting evidence from in vitro biofilm models - *Wounds International.* 2016;7(1):9-15
- 35.Brantley J., Park H., Sanchez P.J., Fitzgerald R.,- The use of a novel antimicrobial and purified native collagen matrix combination to manage bioburden and support healing in challenging wounds: a clinical evaluation - *Wounds International.* 2016;7(3):40-45
- 36.Clinton A, Carter T. Chronic Wound Biofilms: Pathogenesis and Potential Therapies. *Lab Med.* 2015;46(4):277-84.
- 37.Chen L, Wen Y. The role of bacterial biofilm in persistent infections and control strategies. *Int J Oral Sci.* abril de 2011;3(2):66-73.
- 38.Marcinkiewicz J, Strus M, Pasich E. Antibiotic resistance: a «dark side» of biofilm-associated chronic infections. *Pol Arch Med Wewn.* 2013;123(6):309-13
- 39.Roberts C.D., Leaper D.J; Antiseptic resistance: antimicrobial stewardship and silver dressings - *Wounds International.*2017;8(2):27-31
- 40.Wolcott R. Disrupting the biofilm matrix improves wound healing outcomes. *J Wound Care.* agosto de 2015;24(8):366-71.

41. Arias LC. Bacterias-Biofilms y resistencia antimicrobiana. Rev Fac Cienc Salud Univ Cauca. 2015;17(1):20-7.
42. Roy R, Tiwari M, Donelli G, Tiwari V. Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action. Virulence. 01 de 2018;9(1):522-54.
43. Fitzgerald DJ, Renick PJ, Forrest EC, Tetens SP, Earnest DN, McMillan J, et al. Cadexomer iodine provides superior efficacy against bacterial wound biofilms in vitro and in vivo. Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc. 2017;25(1):13-24.
44. Spruce P, Edwards-Jones V, Ivins N, Ciprandi G, Sibbald RG, Shah C, Patel H. Kendall™ AMD Antimicrobial Foam Dressings Made Easy. Wounds International 2012;3(2):[Internet]. [citado 2 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.woundsinternational.com>
45. Butcher M. PHMB: an effective antimicrobial in wound bioburden management. Br J Nurs Mark Allen Publ. 28 de julio de 2012;21(12):S16, S18-21.
46. Hübner N-O, Kramer A. Review on the efficacy, safety and clinical applications of polihexanide, a modern wound antiseptic. Skin Pharmacol Physiol. 2010;23 Suppl:17-27
47. International consensus. *Appropriate use of silver dressings in wounds. An expert working group consensus*. London: Wounds International, 2012. Disponible en: <http://www.woundsinternational.com>
48. Percival SL, Finnegan S, Donelli G, Vuotto C, Rimmer S, Lipsky BA. Antiseptics for treating infected wounds: Efficacy on biofilms and effect of pH. Crit Rev Microbiol. 2016;42(2):293-309.
49. Kostenko V, Lyczak J, Turner K, Martinuzzi RJ. Impact of Silver-Containing Wound Dressings on Bacterial Biofilm Viability and Susceptibility to Antibiotics during Prolonged Treatment. Antimicrob Agents Chemother. 1 de diciembre de 2010;54(12):5120-31.
50. Ammons MCB. Anti-biofilm strategies and the need for innovations in wound care. Recent Patents Anti-Infect Drug Disc. enero de 2010;5(1):10-7.
51. Prontosan Debridement Pad Made Easy - Wounds International. 2018[Internet]. [citado 3 de Mayo de 2019]. Disponible en:

- <http://www.woundsinternational.com>
52. Romanelli M, Dini V, Barbanera S, Bertone MS. Evaluation of the efficacy and tolerability of a solution containing propyl betaine and polihexanide for wound irrigation. *Skin Pharmacol Physiol*. 2010;23 Suppl:41-4.
  53. Molan P, Rhodes T. Honey: A Biologic Wound Dressing. *Wounds Compend Clin Res Pract*. junio de 2015;27(6):141-51.
  54. Sibbald RG, Elliott JA, Verma L, Brandon A, Persaud R, Ayello EA. Update: Topical Antimicrobial Agents for Chronic Wounds. *Adv Skin Wound Care*. octubre de 2017;30(10):438-50.
  55. Swanson T, Grothier L, Schultz G. Wound Infection Made Easy. *Wounds International* 2014. [Internet]. [citado 3 de Mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.woundsinternational.com>
  56. Malone M, Johani K, Jensen SO, Gosbell IB, Dickson HG, McLennan S, et al. Effect of cadexomer iodine on the microbial load and diversity of chronic non-healing diabetic foot ulcers complicated by biofilm in vivo. *J Antimicrob Chemother*. 01 de 2017;72(7):2093-101.
  57. Gawande PV, Clinton AP, LoVetri K, Yakandawala N, Rumbaugh KP, Madhyastha S. Antibiofilm Efficacy of DispersinB® Wound Spray Used in Combination with a Silver Wound Dressing. *Microbiol Insights*. 5 de marzo de 2014;7:9-13.
  58. Bjarnsholt T, Eberlein T, Malone M, Schultz G. Management of wound biofilm Made Easy. London: *Wounds International* 2017;8(2). Internet [citado 6 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.woundsinternational.com>
  59. Omar A, Wright JB, Schultz G, Burrell R, Nadworny P. Microbial Biofilms and Chronic Wounds. *Microorganisms*. 7 de marzo de 2017;5(1).
  60. Phillips PL, Wolcott RD, Fletcher J, Schultz GS. Biofilms Made Easy. *Wounds International* 2010; 1(3) Internet [citado 6 de mayo de 2019].: Disponible en: <http://www.woundsinternational.com>
  61. Brackman Grilles, Coenye Tom. Quorum sensing inhibitors as anti-biofilm agents. – *Current Pharmaceutical Design*, 2015; 21; 5-11.
  62. Taylor PK, Yeung ATY, Hancock REW. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: Towards the development of novel anti-biofilm therapies. *J Biotechnol*. 10 de diciembre de 2014;191:121-30.






63. Ammons MC, Copié V. Mini-review: Lactoferrin: a bioinspired, anti-biofilm therapeutic. *Biofouling*. 2013;29(4):443-55.
64. Kamiya H, Ehara T, Matsumoto T. Inhibitory effects of lactoferrin on biofilm formation in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. febrero de 2012;18(1):47-52.
65. Zhao G, Usui ML, Lippman SI, James GA, Stewart PS, Fleckman P, et al. Biofilms and Inflammation in Chronic Wounds. *Adv Wound Care*. septiembre de 2013;2(7):389-99.

## ANEXOS



Anexo 1 - Algoritmo clínico para la identificación del biofilm – Fuente: Elaboración propia, traducción adaptada basada en referencia (21)



	MÉTODO	BENEFICIOS	CONSIDERACIONES
<b>Quirúrgico</b>	<p>Quirófano (escalpelo y tijeras)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Interrumpe biopelícula y elimina focos de infección</li> <li>✓ Puede eliminar biofilm profundo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Método rápido</li> <li>• Nivel: especialista</li> <li>• Requiere sala acondicionada con recursos</li> </ul>
<b>Conservador /agudo</b>	<p>Técnica aséptica con cureta escalpelo y tijeras estériles</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Elimina e interrumpe biopelícula superficial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivel: especialista (enfermera)</li> <li>• Requiere sala acondicionada con recursos</li> </ul>
<b>Autolítico</b>	<p>Uso de macrófagos y enzimas proteolíticas para eliminar tejido necrótico con ayuda de apósitos(yodo/miel/PHMB)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Eficacia variable dependiendo del producto y fase del ciclo del biofilm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selectivo y lento</li> <li>• Nivel: general</li> <li>• Seguro y natural</li> <li>• No usar en heridas o pacientes complicados</li> </ul>
<b>Enzimático químico /tensioactivo</b>	<p>Aplicación de enzimas exógenas o productos químicos (Limpiador de heridas/alginogel)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Algunos niveles de interrupción y eliminación del biofilm</li> <li>✓ La evidencia indica la combinación con otro método</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No usado normalmente</li> <li>• Nivel: especialista</li> </ul>
<b>Terapia bioquirúrgica /terapia larval</b>	<p>Larvas estériles secretan enzimas proteolíticas capaces de eliminar tejido necrótico.</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Buena evidencia eliminación biopelícula in vitro.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rápido y eficiente</li> <li>• Nivel: especialista</li> <li>• No socialmente aceptado</li> </ul>

Anexo 2 - Tipos de desbridamiento y efecto en el biofilm - Fuente: Elaboración propia basado en bibliografía (51)(9)